



扫码阅读电子版

COPD 合并心血管疾病 β_1 受体拮抗剂应用现状

牛茜 陶晓南

华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸与危重症医学科, 武汉 430000

通信作者: 陶晓南, Email: taoxn2004@163.com

【摘要】 随着年龄的增长, 慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 合并各种常见慢性心血管疾病的概率逐年增加, 而这些合并症的存在也是 COPD 患者住院和死亡的主要原因之一。对于 COPD, 临床上用 β_2 受体激动剂来扩张支气管平滑肌, 改善肺通气, 而对于伴随的慢性心血管疾病, 临床上多采用 β_1 受体拮抗剂治疗。 β_1 受体和 β_2 受体同时存在于心血管和肺组织, 所占比例不尽相同, 通过查阅近 10 年来国内外文献, 发现当用 β_1 受体拮抗剂治疗 COPD 所合并的心血管疾病时, 其对于主症 COPD 是安全的, 同时还可减少 COPD 急性加重、改善呼吸功能及降低病死率。

【关键词】 肺疾病, 慢性阻塞性; 心血管疾病; 肾上腺素 β_1 受体拮抗剂

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.11.012

Applications of beta-1 receptor antagonists in chronic obstructive pulmonary disease with cardiovascular disease

Niu Qian, Tao Xiaonan

Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430000, China

Corresponding author: Tao Xiaonan, Email: taoxn2004@163.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) associated with a variety of common chronic cardiovascular diseases increases with age, and the presence of these complications is one of the major causes of hospitalization and death in COPD patients. For COPD, beta-2 receptor agonists are clinically used to dilate bronchial smooth muscle and improve pulmonary ventilation, while beta-1 receptor antagonists are clinically used to treat concomitant chronic cardiovascular diseases. Both beta-1 receptor and beta-2 receptor are present in cardiovascular and lung tissues, and the proportion is different. The authors have reviewed the literatures of domestic and foreign for nearly 10 years and found that when using beta-1 receptor antagonist to treat vascular disease which is combined with COPD, it is safe for the main COPD, and it can also reduce the acute exacerbation of COPD, improve respiratory function and reduce fatality rate.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Cardiovascular disease; Adrenergic beta-1 receptor antagonists

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2019.11.012

COPD 是一种可防治的常见疾病, 其特征为存在持续的呼吸道症状和气流受限, 通常由有害颗粒或气体暴露引起和/或肺泡异常所导致, 是全球发病率最高的肺部疾病, 预计到 2020 年, COPD 将成为世界第 3 位的致死病因^[1], 并逐渐发展成为世界疾病中造成社会经济负担第 5 位的疾病。COPD 多发生于老年人, 极易合并有心血管疾病, 一项基于人口的调查显示: 被诊断为 COPD 的患者中, 有 7%~13% 的人合并心血管疾病^[2-3]。国外的流行病学资料显示, 因 COPD 急性加重 (acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD) 而住院的 COPD

患者合并心血管疾病的比例为 51.7%^[4]。同时, 心血管疾病也是 COPD 患者急性发作、入院治疗的独立危险因素^[5], 临床上关于 COPD 与心血管疾病之间的关系及发生机制尚未完全明确, 李红等^[6]曾对 COPD 与心血管疾病之间互相关联影响的机制总结为: 全身性炎症、氧化应激、血管功能障碍、血小板活化与凝血、缺氧、交感神经过度激活、蛋白酶/抗蛋白酶失衡、加速老化等。

1 COPD、心血管疾病与肾上腺素受体

通常, COPD 的治疗依赖于 β_2 受体激动剂、抗胆碱能药物、吸入糖皮质激素和磷酸二酯酶抑制剂等舒张支气管

平滑肌、改善呼吸功能。心血管疾病的治疗主要包括抗凝抗栓、 β_1 受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、他汀类药物、利尿剂等。

人体内 β 受体广泛存在,根据分布部位与功能不同分为 β_1 、 β_2 、 β_3 三类。我们常常提到的是 β_1 和 β_2 。 β_1 受体主要分布于心脏、脂肪组织,由去甲肾上腺素和肾上腺素所激动,兴奋时可引起心率加快、心肌收缩加强、肾素分泌增加,交感神经系统作用增强,参与心力衰竭的病理生理过程;同时, β_1 受体占支气管黏膜下腺体肾上腺素受体的10%和肺泡壁肾上腺素受体的30%。循证医学已证明, β_1 受体拮抗剂能选择性的与 β_1 肾上腺素受体结合,拮抗神经递质及儿茶酚胺对 β_1 受体的激动,抑制交感活性、降低心肌耗氧并上调心肌细胞 β_1 受体的表达,改善心肌重塑,在慢性心血管疾病的长期维持治疗及改善预后方面有重要的应用价值,其临床应用已达60余年。 β_2 受体主要分布于血管平滑肌、支气管平滑肌等,由肾上腺素所激动,兴奋时表现为支气管扩张、血管舒张、胰岛素分泌增加^[7]。故临床上多用 β_2 受体激动剂来扩张支气管平滑肌,缓解支气管痉挛,从而改善肺通气。可见,COPD与心血管疾病在治疗上最显著的共同点都有针对 β 受体的治疗,但区别是前者主要应用 β_2 受体激动剂,而後者的治疗则主要应用 β_1 受体拮抗剂。

有些临床医师惯用非选择性 β 受体拮抗剂治疗COPD合并的心血管疾病,非选择性的 β 受体拮抗剂对 β_1 和 β_2 受体有相同的亲和力,多项研究显示,非选择性 β 受体拮抗剂不仅可降低COPD患者对 β_2 受体激动剂的敏感性,减弱其扩张支气管效果,导致支气管平滑肌收缩,增加呼吸道阻力,明显降低运动时的动脉血氧饱和度,降低活动耐力及第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)绝对值,增加气道高反应性,甚至可直接引起支气管平滑肌痉挛,诱发急性加重,因此国内外COPD诊治指南^[8]提出非选择性 β 受体拮抗剂应避免用于COPD患者,临床试验也应禁用该药。因此,在COPD合并心血管疾病的患者中, β 受体拮抗剂的应用一度受到较大的限制。但COPD合并心血管疾病患者的交感神经兴奋存在一定的风险性,故临床上多采用选择性的 β_1 受体拮抗剂治疗COPD合并心血管疾病的患者^[9]。

COPD患者有长期使用 β_2 受体激动剂的治疗史,使肾上腺素能受体下调、敏感度下降,导致气道反应性恶化。其后当使用 β_1 受体拮抗剂反而出现可逆性上调肾上腺素能受体^[10],加强内源性拟交感性活动的支气管扩张^[11],气道反应性降低,提高生活质量,降低病死率。 β_1 受体拮抗剂对 β_1 受体的亲和力超过 β_2 受体11~34倍^[12],理论上致支气管收缩的危险已明显降低,故在治疗剂量下对 β_2 受体的拮抗效应可忽略不计。此外,交感持久兴奋引起耗氧和能量代谢增多,增加心肺负担,构成恶性循环,高选择性 β_1 受体拮抗剂,可阻断交感兴奋,打断恶性循环,有效降低心肌收缩效率从而使气道平滑肌收缩得到全面的降低^[12],显著改善患者的心功能及肺功能,提高患者的生存率及生

活质量,利于患者恢复健康及预后^[13]。动物实验^[14]发现, β_1 受体拮抗剂能减轻炎症,改善气道高反应性,长期使用 β_1 受体拮抗剂可引发支气管保护作用,如炎症和黏液增生减少,提高COPD合并心血管疾病患者的生活质量,降低病死率^[15]。

既然在机制上可以将 β_1 受体拮抗剂用于COPD合并心血管疾病的治疗中,但其临床长期应用的可行性及获益究竟如何?

2 β_1 受体拮抗剂在COPD合并心血管疾病患者中的应用

2.1 β_1 受体拮抗剂在COPD合并心血管疾病患者中的安全性 2016年《慢性阻塞性肺疾病全球倡议:COPD诊断、治疗与预防全球策略》中已明确提出:COPD合并心血管疾病时,选择性的 β_1 受体拮抗剂是非常安全的,即使对于严重的COPD患者也是利大于弊的。在有心肌梗死病史的COPD患者中强烈建议使用 β_1 受体拮抗剂^[16]。美国心力衰竭协会的指南推荐 β_1 受体拮抗剂应用于所有充血性心力衰竭合并COPD的患者,并指出充血性心力衰竭与COPD并存时,应用 β_1 受体拮抗剂的益处远大于其危险,中度到重度COPD患者应用 β_1 受体拮抗剂十分安全^[17]。

2.2 β_1 受体拮抗剂可减少COPD的急性加重或降低病死率 尽管Cochrane荟萃分析得出结论,选择性 β_1 受体拮抗剂是安全的,但临床医师在AECOPD患者仍不愿意使用 β_1 受体拮抗剂^[18]。他们认为这类药物可以导致支气管痉挛及肺功能下降^[19],然而一些数据表明, β_1 受体拮抗剂对除亟需长期氧疗的COPD患者是有益的,并且可以降低患者心血管疾病病死率^[20]。以下研究提示 β_1 受体拮抗剂可以减少COPD的急性加重,降低病死率,一项观察 β_1 受体拮抗剂治疗AECOPD效果的研究纳入825例AECOPD患者,其中142例接受 β_1 受体拮抗剂治疗,其年龄和合并心血管疾病的比例较未接受 β_1 受体拮抗剂治疗者更高,但病死率却更低(校正比值比为0.39)^[21]。Short等^[22]的一项大规模回顾性队列研究纳入5 977例50岁以上的COPD患者,观察结果显示,在支气管扩张剂的基础上加用选择性 β_1 受体拮抗剂,能降低全因病死率、COPD相关病死率、急性加重次数和急性加重期使用口服激素的概率,对心血管事件风险标化后上述益处仍存在。2014年发表的一项meta分析^[23]纳入了15个回顾性研究共21 596例COPD患者,结果发现使用 β_1 受体拮抗剂使病死率总体减少28%(95%CI:17%~37%),急性加重减少38%(95%CI:18%~58%),对合并有冠状动脉粥样硬化性心脏病的患者,病死率减少36%(95%CI:24%~46%),对合并有心力衰竭的患者,病死率减少26%(95%CI:7%~42%)。另一项meta分析^[23]显示,COPD合并心血管疾病患者使用 β_1 受体拮抗剂治疗后,其总病死率及AECOPD的相对风险分别为0.72和0.63;在亚组分析中,COPD合并冠状动脉粥样硬化性心脏病组和合并心力衰竭组的总病死率的相对风险为0.64和0.74,表明 β_1 受体拮抗剂的使用明显降低COPD的总病死率及急性发作的风险。Rutten等^[24]观察2 230例COPD患者,平均随访时间为7.2年,结

果发现使用 β_1 受体拮抗剂使病死率降低 32% (95% CI: 17%~44%), 急性加重减少 29% (95% CI: 17%~40%)。

2.3 β_1 受体拮抗剂不影响或可改善呼吸功能 国内外多项研究^[25-27]均证实 β_1 受体拮抗剂能有效改善患者的肺功能, 减轻患者的临床症状, 减轻心脏负荷, 减少心脏耗氧量, 提高患者的生存率。Lipworth^[28]报道, 长期使用选择性 β_1 受体拮抗剂不仅不会使 COPD 患者呼吸系统症状恶化, 反而会改善 COPD 患者的气道高反应, 令 β_2 受体激动剂产生更强的支气管扩张效果。一项 meta 分析^[29]也显示, 选择性 β_1 受体拮抗剂不会影响肺功能, 也不会降低 β_2 受体激动剂的支气管舒张作用。Mainguy 等^[30]调查了比索洛尔对 27 例中重度 COPD 患者肺功能和活动耐量的影响, 结果提示比索洛尔对肺功能影响较小, 在中重度 COPD 患者不应作为使用禁忌。一项 meta 分析^[14]共汇总 22 个 β_1 受体拮抗剂治疗 COPD 的 RCT 研究, 无论单剂量使用还是长期治疗, 与安慰剂比较均未对 FEV₁ 和呼吸系统症状产生明显影响, 同时对 β_2 受体激动剂的治疗效果也无不利影响。张丽娇对选择性 β_1 受体拮抗剂治疗 COPD 患者所做的荟萃分析结果表明, 应用选择性 β_1 受体拮抗剂治疗 COPD 患者, 其肺功能 FEV₁、FEV₁/FVC, 血气指标 PaO₂ 和 PaCO₂ 的改变差异无统计学意义, 提示加用选择性 β_1 受体拮抗剂并不降低患者的肺功能及氧分压, 也不升高患者的 PaCO₂, 应用选择性 β_1 受体拮抗剂治疗 COPD 患者可以改善其心功能, 降低病死率和再入院率, 且安全有效。唐锦程等^[31]收集 60 例 COPD 病例研究高选择性 β_1 受体拮抗剂对于 COPD 患者肺功能的影响, 结论为高选择性 β_1 受体拮抗剂对部分稳定期 COPD 患者具有保护作用, 尤其是对于具有交感亢进的 COPD 患者的肺功能影响积极, 可缓解患者症状, 提高生活质量, 改善预后, 值得临床大力推广应用。秦斌斌等^[32]选择 80 例住院治疗的 COPD III 级 (稳定期) 伴或不伴冠状动脉粥样硬化性心脏病患者进行随机对照研究, 发现选择性 β_1 受体拮抗剂美托洛尔并不会影响 COPD 患者的气道阻力, 也没有显著降低患者的肺功能, 且可提高患者的运动耐量, 改善生活质量及临床预后。以上研究结果都为“ β_1 受体拮抗剂不影响或可改善呼吸功能”这一论点提供了有力的理论及实践支撑。

此外, 对于 β_2 受体激动剂在 COPD 伴有心血管疾病患者中的应用, 最新研究数据^[18]表明是可以安全耐受的, 其在治疗 COPD 的同时是否能提高心血管疾病发生的风险目前尚无证据^[3]。

3 结论

目前对于 β_1 受体拮抗剂应用于 COPD 合并慢性心血管疾病患者的临床价值尚缺少可给予有指导意义的药理学研究及大样本多中心临床研究予以确证, 各大指南也不具结论性, 故需要权衡利弊。在应用时应详细询问患者的病史, 了解有无使用的禁忌证, 当全面排除支气管哮喘急性发作期、心动过缓、症状性低血压等禁忌后, 推荐使用 β_1 受体拮抗剂治疗 COPD 合并慢性心血管疾病的患者, β_1 受体拮

抗剂对于稳定期及急性加重期的 COPD 患者是安全的、可有效改善呼吸功能并降低病死率, 具有较高的临床使用价值, 推荐由小剂量开始应用, 逐渐缓慢增量至目标剂量, 在用药早期 (1 周内) 即开始从临床症状、体征、动静态肺功能、心功能和支气管舒张反应指标等多方面对患者进行严密观察。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(4): 347-365. DOI: 10.1164/rccm.201204-0596PP.
- [2] Schnell K, Weiss CO, Lee T, et al. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with physician-diagnosed COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. [J]. BMC Pulm Med, 2012, 12: 26. DOI: 10.1186/1471-2466-12-26.
- [3] Eriksson B, Lindberg A, Müllerova H, et al. Association of heart diseases with COPD and restrictive lung function—results from a population survey [J]. Respir Med, 2013, 107(1): 98-106. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.09.011.
- [4] Cui H, Miao DM, Wei ZM, et al. Prevalence of cardiovascular disease in subjects hospitalized due to chronic obstructive pulmonary disease in Beijing from 2000 to 2010. [J]. J Geriatr Cardiol, 2012, 9(1): 5-10. DOI: 10.3724/SP. J. 1263. 2012. 00005.
- [5] Niewoehner DE, Lokhnygina Y, Rice K, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. [J]. Chest, 2007, 131(1): 20-28. DOI: 10.1378/chest.06-1316.
- [6] 李红, 吕志强, 梁瑞韵. 慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病的研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2017, 22(4): 729-734. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2017.04.043.
- [7] 赵华昌. 慢性阻塞性肺疾病合并慢性心力衰竭患者使用 β 阻滞剂的探讨 [J]. 中国医药科学, 2014, 4(4): 50-52, 59.
- [8] 陈亚红. 2017 年 GOLD 慢性阻塞性肺疾病诊断、治疗及预防的全球策略解读 [J]. 中国医学前沿杂志 (电子版), 2017, 9(1): 37-47. DOI: 10.12037/YXQY.2017.01-06.
- [9] 王金星. β_1 受体阻滞剂在慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病应用中的安全性及疗效评估 [D]. 泰安: 泰山医学院, 2013.
- [10] Decramer ML, Hanania NA, Lötvall JO, et al. The safety of long-acting β_2 -agonists in the treatment of stable chronic obstructive pulmonary disease [J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2013, 8: 53-64. DOI: 10.2147/COPD.S39018.
- [11] 汪铮, 陈孝谦, 马利军. 选择性 β_1 受体拮抗剂在慢性阻塞性肺疾病中的作用进展 [J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(13): 1006-1011. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2013.013.011.
- [12] 谢添成. 选择性 β_1 -受体阻滞剂治疗慢阻肺患者的荟萃分析 [J]. 中外医疗, 2018, 37(8): 104-106. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2018.08.104.
- [13] 周云侠. β -受体拮抗剂在慢阻肺合并心力衰竭中的应用价值分析 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(34): 98-99.

- DOI:10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2015.34.057.
- [14] Nguyen LP, Omoluabi O, Parra S, et al. Chronic exposure to beta-blockers attenuates inflammation and mucin content in a murine asthma model[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2008, 38(3):256-262. DOI:10.1165/ajrmb.2007-0279RC.
- [15] 孙思庆, 林勇, 张茜, 等. 心脏选择性 β 受体阻滞剂对 COPD 患者呼吸功能的影响——Meta 分析[J]. *中国呼吸与危重监护杂志*, 2013, 12(2): 116-123. DOI: 10.7507/1671-6205.20130028.
- [16] Malerba M, Montuschi P, Radaeli A, et al. Role of beta-blockers in patients with COPD: current perspective[J]. *Drug Discov Today*, 2015, 20(1): 129-135. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.09.005.
- [17] Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 49(2): 171-180. DOI:10.1016/j.jacc.2006.08.046.
- [18] Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, et al. Association between β -blocker therapy and outcomes in patients hospitalised with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension[J]. *Thorax*, 2012, 67(11): 977-984. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-201945.
- [19] Etminan M, Jafari S, Carleton B, et al. Beta-blocker use and COPD mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Pulm Med*, 2012, 12: 48. DOI: 10.1186/1471-2466-12-48.
- [20] Matera MG, Calzetta L, Rinaldi B, et al. Treatment of COPD: moving beyond the lungs [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2012, 12(3): 315-322. DOI: 10.1016/j.coph.2012.04.001.
- [21] Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, et al. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD [J]. *Thorax*, 2008, 63(4): 301-305. DOI: 10.1136/thx.2007.081893.
- [22] Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study [J]. *BMJ*, 2011, 342: d2549. DOI: 10.1136/bmj.d2549.
- [23] Du Q, Sun Y, Ding N, et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies [J]. *PLoS One*, 2014, 9(11): e113048. DOI: 10.1371/journal.pone.0113048.
- [24] Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, et al. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(10): 880-887. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.112.
- [25] 赵晓川, 赵昕, 王效增, 等. 监测 NT-proBNP 水平指导 β 受体阻滞剂治疗危重冠心病心力衰竭患者的临床疗效 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(A1): 56. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2015.z1.154.
- [26] 杨笑芳, 陈洁, 王芳, 等. 美托洛尔对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及预后的影响 [J]. *临床肺科杂志*, 2016, 21(3): 415-418. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6663.2016.03.008.
- [27] 杨玉强, 沈梅. 慢阻肺合并冠心病 58 例临床分析 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2017, 17(2): 173. DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2017.02.147.
- [28] Lipworth BJ. Long-acting beta2-adrenoceptor agonists: a smart choice for asthma? [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2007, 28(6): 257-262. DOI: 10.1016/j.tips.2007.04.003.
- [29] 梁瀛, 苏健, 贺蓓. 选择性 β_1 受体拮抗剂对慢性阻塞性肺疾病合并心血管疾病患者肺功能的影响——Meta 分析 [J]. *国际呼吸杂志*, 2011, 31(17): 1290-1294. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-436X.2011.017.003.
- [30] Mainguy V, Girard D, Maltais F, et al. Effect of bisoprolol on respiratory function and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Am J Cardiol*, 2012, 110(2): 258-263. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.03.019.
- [31] 唐锦程, 廖纪华, 闫辉. 高选择性 β_1 受体阻滞剂对于慢性阻塞性肺疾病患者肺功能的影响 [J]. *中国医药科学*, 2015, 5(14): 186-188.
- [32] 秦斌斌, 戴莉莉, 陈晓红, 等. 选择性 β_1 受体拮抗剂在慢性阻塞性肺疾病中的应用 [J]. *中国综合临床*, 2015, 31(7): 604-606. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6315.2015.07.008.

(收稿日期: 2018-10-25)